

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/002128

International filing date: 01 March 2005 (01.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 010 635.5
Filing date: 02 March 2004 (02.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 04 May 2005 (04.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 10.2004 010 635.5

Anmeldetag: 02. März 2004

Anmelder/Inhaber: Micronas GmbH,
79108 Freiburg/DE

Bezeichnung: Vorrichtung zur Durchführung von Messungen an
Biokomponenten

IPC: G 01 N 27/414

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 22. April 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

Faust

Vorrichtung zur Durchführung von Messungen an Biokomponenten

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Durchführung von Messungen an Biokomponenten, insbesondere an lebenden Zellen, mit mindestens einem Feldeffekttransistor, der auf einem Substrat eine Source, eine Drain und ein diese miteinander verbindendes Kanalgebiet aufweist, auf dem eine Gate-Elektrode angeordnet ist, die durch eine dünne Isolierschicht gegen das Kanalgebiet elektrisch isoliert ist.

Eine derartige Vorrichtung ist aus DE 196 23 517 C1 bekannt. Sie weist einen Feldeffekttransistor auf, bei dem die Gate-Elektrode über eine Leiterbahn mit einer von einem elektrischen Isolator umgrenzten, freigelassenen Kontaktfläche (Pad) elektrisch leitend verbunden ist, die für eine Verbindung mit einer in einer Nährlösung befindlichen lebenden biologischen Zelle dimensioniert ist. Mit einer derartigen Vorrichtung kann das Aktionspotential einer an die Kontaktfläche angelagerten Zelle, insbesondere einer Nerven- oder Muskelzelle, extrazellulär gemessen werden. Der Feldeffekttransistor hat ein Substrat aus Silizium, in das eine wannenförmige Halbleiterschicht eines ersten Ladungsträgertyps eingelassen ist. In dieser Halbleiterschicht sind dotierte Drain- und Source-Bereiche angeordnet, zwischen denen ein Kanalgebiet gebildet ist. Auf dem Kanalgebiet ist eine dünne Isolierschicht und auf dieser die Gate-Elektrode angeordnet. Die Gate-Elektrode besteht aus Poly-Silizium und überdeckt das gesamte Kanalgebiet sowie die daran angrenzenden Ränder der Drain und der Source. Die Gate-Elektrode bildet eine Äquipotentialfläche, die ein an ihr anliegendes elektrisches Potential über die gesamte, sich von der Drain zu der Source erstreckende Kanallänge verteilt, so dass das Potential auch im Sättigungsbetrieb des Feldeffekttransistors, wenn sich entlang der Kanallänge eine asymmetrische, einseitige Verteilung der freien Ladungsträger in dem Kanalgebiet einstellt, an die Stellen gelangt, an denen das Kanalgebiet seine größte Empfindlichkeit aufweist. Die Vorrichtung hat jedoch den Nachteil, dass ihre Messempfindlichkeit stark reduziert ist, wenn die mit dem Gate verbundene Kontaktfläche nur teilweise von der Zelle überdeckt wird, so dass die Nährlösung, in der die Zelle angeordnet ist, mit den übrigen Bereichen der Kontaktfläche in Berührung gerät. Die Abnahme der Messempfindlichkeit wird vor allem dadurch bewirkt, dass die von der biologischen Zelle in die Kontaktfläche und

somit auch die Gate-Elektrode im Wesentlichen kapazitiv eingekoppelte elektrische Spannung der Ausgangsspannung einer Ersatzspannungsquelle mit hohem Quellenwiderstand entspricht. Da die Nährlösung aufgrund der darin enthaltenen Ionen im Vergleich zu dem Quellenwiderstand relativ niederohmig ist, reduziert sich das an dem Gate anliegende Messsignal entsprechend, wenn die Ersatzspannungsquelle mit dem elektrischen Widerstand der Nährlösung belastet wird. Das zu messende Zellsignal wird dann durch die auf einem Referenzpotential liegende Nährlösung praktisch kurzgeschlossen, d.h. der überwiegende Teil der Spannung liegt nicht an dem Gate an sondern fällt an dem Quellenwiderstand der Ersatzspannungsquelle ab. Ungünstig ist außerdem, dass die aus der Gate-Elektrode, der Leiterbahn und der Kontaktfläche gebildete Anordnung eine relativ große elektrische Kapazität zu der Nährlösung aufweist, wodurch das Messsignal zusätzlich abgeschwächt wird.

Es besteht deshalb die Aufgabe, eine Vorrichtung der eingangs genannten Art zu schaffen, bei der die Gefahr, dass das Messsignal durch einen Kontakt der Gate-Elektrode mit einer Nährlösung, in der die zu messende Biokomponente(n) angeordnet ist (sind), reduziert ist.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, dass die Gate-Elektrode mindestens zwei seitlich nebeneinander angeordnete Elektrodenbereiche aufweist, die quer zu der Richtung, in der das Kanalgebiet die Source mit der Drain verbindet, voneinander beabstandet und elektrisch gegeneinander isoliert sind.

In vorteilhafter Weise ist also die Gate-Elektrode in mehrere elektrisch gegeneinander isolierte Elektrodenbereiche unterteilt, die quer zu einer die Source und Drain direkt miteinander verbindenden, etwa der Stromflussrichtung in dem Kanalgebiet entsprechenden Linie zueinander versetzt sind. Wenn eine in einer Nährlösung angeordnete Biokomponente, an der mit Hilfe des Feldeffekttransistors eine Messung durchgeführt wird, die Gate-Elektrode nur teilweise überdeckt, derart, dass mindestens ein erster Elektrodenbereich der Gate-Elektrode mit der Nährlösung direkt in Kontakt steht und mindestens ein zweiter Elektrodenbereich vollständig von der Biokomponente überdeckt und durch diese gegen die Nährlösung abgedichtet wird, wird ein direkter Potentialausgleich zwischen dem ersten und dem zweiten Elektrodenbereich und somit eine Belastung der an dem zweiten Elektrodenbe-

reich anliegenden Messspannung mit dem elektrischen Widerstand der mit dem ersten Elektrodenbereich in Kontakt befindlichen, auf einem Referenzpotential liegenden Nährlösung vermieden. Außerdem ist durch die unterteilte Gateelektrode die kapazitive Belastung des Messsignals durch parasitäre Kapazitäten gegenüber einer Vorrichtung mit einteiliger Gateelektrode reduziert. In vorteilhafter Weise ermöglicht die Vorrichtung dadurch auch dann eine relativ hohe Mess- und Detektionsempfindlichkeit, wenn die Biokomponente die Gate-Elektrode nur bereichsweise überdeckt. Die an den einzelnen Elektrodenbereichen anliegenden elektrischen Potentiale können insbesondere beim Betrieb des Feldeffekttransistors im Sättigungsbereich jeweils in den Teilbereich des Kanalgebiets eingekoppelt werden, in dem das Kanalgebiet seine größte Empfindlichkeit aufweist. Die Vorrichtung ist vorzugsweise derart ausgebildet, dass die zu messende Biokomponente direkt an der Gate-Elektrode immobilisiert sein kann. Die Vorrichtung ermöglicht einen hochohmigen Signalabgriff an der Biokomponente.

Vorteilhaft ist, wenn die Vorrichtung mindestens drei, insbesondere mindestens fünf und bevorzugt mindestens sieben der Elektrodenbereiche in einer Reihe nebeneinander aufweist. Wenn die Biokomponente die Gate-Elektrode nur teilweise überdeckt, kann dadurch bei unterschiedlichen Anordnungen der Biokomponente relativ zu der Gate-Elektrode insgesamt eine noch größere Messempfindlichkeit und Messsicherheit erreicht werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung verlaufen die an das Kanalgebiet angrenzenden Ränder der Drain und der Source etwa parallel zueinander, wobei einander zugewandte Elektrodenränder zueinander benachbarter Elektrodenbereiche jeweils etwa rechtwinklig zu den an das Kanalgebiet angrenzenden Rändern der Drain und/oder der Source verlaufen. Die Trennlinien zwischen zueinander benachbart nebeneinander angeordneten Elektrodenbereichen verlaufen dann etwa in der Richtung, in welcher der elektrische Stromfluss in dem Kanalgebiet erfolgt. Dadurch wird eine gegenseitige Beeinflussung der an den einzelnen Elektrodenbereichen anliegenden elektrischen Potentiale noch wirkungsvoller vermieden.

Bei einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist auf der Drain und der Source jeweils eine vorzugsweise als Oxidschicht ausgebildete elektrische Isolator-

schicht angeordnet ist, deren Dicke um einen Faktor von mindestens 10, gegebenenfalls 30 und bevorzugt 50 größer ist als die Dicke der Isolierschicht, wobei die Elektrodenbereiche und gegebenenfalls die Isolierschicht seitlich jeweils direkt an den dem Kanalgebiet zugewandten Rand der Isolatorschicht angrenzen. Durch diese Maßnahme wird eine noch geringe parasitäre Kapazität zwischen der bei der Messung mit der Nährlösung in Kontakt befindlichen Oberfläche der Vorrichtung und den von dieser Oberfläche beabstandeten Source- und Drain-Bereichen ermöglicht.

- 10 Vorteilhaft ist, wenn die Fläche, welche die einzelnen Elektrodenbereiche jeweils auf dem Kanalgebiet überdecken, kleiner oder gleich der Fläche ist, die ein Fokalkontakt einer auf der Gate-Elektrode immobilisierbaren biologischen Zelle abdeckt und wenn die Fläche, welche die einzelnen Elektrodenbereiche jeweils auf dem Kanalgebiet überdecken insbesondere zwischen $0,5 \mu\text{m}^2$ und $5 \mu\text{m}^2$ beträgt.
- 15 Dadurch wird eine noch größere Messempfindlichkeit und Zuverlässigkeit bei der Messsignalgewinnung an lebenden Zellen, die unterschiedliche Abmessungen aufweisen und/oder in unterschiedlichen Lagen relativ zu der Gate-Elektrode angeordnet sind, ermöglicht.
- 20 Bei einer zweckmäßigen Ausgestaltung der Erfindung sind die Isolierschicht als Siliziumoxid-Schicht, insbesondere als Siliziumdioxid-Schicht, und die Gate-Elektrode als Edelmetall-Schicht, insbesondere als Palladium-Schicht, ausgebildet sind, wobei zwischen der Isolierschicht und der Gate-Elektrode eine Poly-Silizium-Schicht angeordnet ist, die in den zwischen zueinander benachbarten Elektrodenbereichen befindlichen Zwischenräumen jeweils unterbrochen ist, und dass zwischen der Poly-Silizium-Schicht und der Edelmetall-Schicht eine diese miteinander verbindende Edelmetall-Silizid-Schicht angeordnet ist. Die Gate-Elektrode kann dann bei der Fertigung der Vorrichtung durch die Vermittlung der Zwischenschicht strukturiert werden. Dazu werden bei dem Feldeffekttransistor zunächst die Source- und Drain-
- 30 Bereiche sowie das Kanalgebiet auf der dotierten Halbleiterschicht (diese kann durch das Substrat oder einen wannenförmigen Bereich auf dem Substrat gebildet sein) erzeugt, um danach auf dem Kanalgebiet die elektrisch isolierende Siliziumoxid-Schicht (Gateoxid) zu erzeugen. Auf diese wird dann eine Poly-Silizium-Schicht ganzflächig aufgebracht und danach derart strukturiert, dass sie nur noch an den
- 35 Stellen vorhanden ist, auf denen später die Gate-Elektrode angeordnet sein soll.

Nun werden auf das Substrat strukturierte Schichten zur Bildung von Leiterbahnen aufgebracht. Zwischen den einzelnen Lagen der Leiterbahnschichten werden elektrisch isolierende Schichten angeordnet. Als Deckschicht wird eine Passivierungsschicht aufgebracht. Dann werden über den Stellen, an denen sich das Poly-Silizium befindet, Vertiefungen eingeätzt, die sich bis zu der als Ätzstopp dienenden Poly-Silizium-Schicht erstrecken. Falls die Gate-Elektrode den Boden der Vertiefungen nur teilweise bedecken soll, wird die Poly-Silizium-Schicht in den Vertiefungen strukturiert. Anschließend wird ganzflächig eine Metallisierung aus einem Edelmetall aufgetragen. In einer nachfolgenden Wärmebehandlung diffundiert Silizium aus der Poly-Silizium-Schicht in die Edelmetall-Schicht und bildet in einem von der Oberfläche der Edelmetall-Schicht beabstandeten Bereich der Edelmetall-Schicht ein Edelmetall-Silizid. Das Edelmetall haftet dadurch besser an der Poly-Silizium-Schicht als an der übrigen Oberfläche, so dass es mechanisch, beispielsweise mit Hilfe von Ultraschallwellen, entsprechend der Struktur Poly-Silizium-Schicht strukturiert werden kann. Dabei löst sich das Edelmetall nur an den Stellen, die nicht mit der Poly-Silizium-Schicht in Kontakt stehen, ab.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist vorzugsweise derart ausgestaltet, dass die Biokomponente direkt mit der auf dem Kanalgebiet angeordneten Gate-Elektrode in Kontakt bringbar ist, d.h. die Biokomponente befindet sich während der Messung bevorzugt an der dem Kanalgebiet abgewandten Seite der Gate-Elektrode direkt über dem Kanalgebiet. Dadurch ergibt sich an der Gate-Elektrode eine kleine parasitäre Kapazität. Die Gate-Elektrode grenzt zu diesem Zweck bevorzugt an eine Messkammer oder einen Trog zur Aufnahme der Biokomponente(n) und gegebenenfalls einer diese enthaltende(n) Nährlösung an.

Im Rahmen der Erfindung liegen aber auch Lösungen, bei denen die einzelnen Elektrodenbereiche jeweils über eine Leiterbahn mit einem elektrischen Kontaktelement (Pad) verbunden ist, das zum Kontaktieren der Biokomponente in einem von der Gate-Elektrode beabstandeten Anlagebereich für die Biokomponente angeordnet ist. Diese Ausführungsform wird bevorzugt, wenn eine räumliche Trennung zwischen dem eigentlichen Feldeffekttransistor und der (den) Biokomponente(n) vorteilhaft ist.

Bei einer zweckmäßigen Ausführungsform der Erfindung weist die Vorrichtung mehrere der Feldeffekttransistoren auf, wobei diese Feldeffekttransistoren auf einem gemeinsamen Halbleitersubstrat vorzugsweise matrixförmig nebeneinander angeordnet sind. Die Vorrichtung ermöglicht dann eine orts aufgelöste Messsignalerfassung an den Biokomponenten.

Bei einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist mindestens ein Elektrodenbereich der Gate-Elektrode und/oder eine zusätzlich zu den Elektrodenbereichen vorhandene und zu diesen benachbarte Stimulationselektrode mit einer elektrischen Stimulationseinrichtung für die Biokomponente verbunden. Die Stimulationseinrichtung weist eine elektrische Spannungsquelle auf, die über einen elektrischen Schalter mit dem Elektrodenbereich und/oder Stimulationselektrode verbindbar ist. Mit Hilfe der Vorrichtung kann an Zellkulturen, die mehrere miteinander vernetzte Nervenzellen aufweisen, die Ausbreitung von elektrischen Signalen und/oder Signalmustern innerhalb der Zellkultur untersucht werden. Dazu wird zunächst ein elektrisches Stimulationspotential an den mindestens einen Elektrodenbereich und/oder die Stimulationselektrode angelegt, anschließend wieder entfernt, um danach mit Hilfe der Elektrodenbereiche die Antwort der Zelle(n) auf das Stimulationspotential zu messen.

Nachfolgend ist ein Ausführungsbeispiel der Erfindung anhand der Zeichnung näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine dreidimensionale Teilansicht einer einen Feldeffekttransistor aufweisenden Vorrichtung zur Durchführung von Messungen an Biokomponenten, wobei die Vorrichtung im Bereich des Feldeffekttransistors im Querschnitt dargestellt ist,

Fig. 2 eine Aufsicht auf die in Fig. 1 gezeigte Vorrichtung im Bereich des Feldeffekttransistors, wobei eine strukturierte Gatebeschichtung erkennbar ist,

Fig. 3 eine Tellaufsicht auf die Vorrichtung in Gebrauchsstellung, und

Fig. 4 einen Querschnitt durch die Vorrichtung, wobei parasitäre Kapazitäten schematisch dargestellt sind.

Eine Vorrichtung zur Durchführung von extrazellulären Zellpotentialmessungen an lebenden biologischen Zellen weist einen Halbleiterchip auf, in den mindestens ein Feldeffekttransistor 1 integriert ist, der mit einem in der Zeichnung nicht näher dargestellten Messverstärker verbunden ist. Bei dem in Fig. 1 gezeigten Ausführungsbeispiel weist der Halbleiterchip eine dotierte Halbleiterschicht 2 eines ersten Ladungsträgertyps auf, die durch das Substrat des Halbleiterchips gebildet ist. Es sind aber auch andere Ausführungsbeispiele denkbar, bei denen die Halbleiterschicht 2 als wannenförmiger dotierter Bereich (Well) in das Halbleiter-Substrat eingelassen ist.

Auf der Halbleiterschicht 2 sind dotierte Bereiche eines zweiten Ladungsträgertyps angeordnet, von denen der eine Bereich die Source 3a und der andere Bereich die Drain 3b des Transistors 1 bildet, wenn dieser an dem Messverstärker angeschlossen ist. In Fig. 1 ist erkennbar, dass die Source 3a und die Drain 3b in die Oberfläche der Halbleiterschicht 2 eingelassen und durch ein zwischen ihnen befindliches Kanalgebiet 4 seitlich voneinander beabstandet sind. An einer von dem Kanalgebiet 4 entfernten Stelle ist die Source 3a mit einem Source-Kontakt 5a und die Drain 3b mit einem Drain-Kontakt 5b verbunden, die an dem Messverstärker angeschlossen sind. In Fig. 1 rechts ist erkennbar, dass der Source-Kontakt 5a außerdem an der Halbleiterschicht 2 (Substrat) angeschlossen ist.

Auf dem Kanalgebiet 4 ist eine Isolierschicht 6 angeordnet, die als dünne Oxidschicht ausgebildet ist und sich durchgängig über das Kanalgebiet 4 und die beidseits daran angrenzenden Randbereiche 7a, 7b der Source 3a und der Drain 3b erstreckt. Auf die Isolierschicht 6 ist eine in der Zeichnung nicht näher dargestellte strukturierte Poly-Silizium-Schicht aufgebracht, auf der eine im Ganzen mit 8 bezeichnete Gate-Elektrode angeordnet ist, die durch eine Metallisierung gebildet ist. Die Metallisierung besteht aus einem korrosionsbeständigen Edelmetall, vorzugsweise aus Palladium. Im Übergangsbereich von der Poly-Silizium-Schicht zu der Gate-Elektrode 8 ist eine Metall-Silizid-Schicht gebildet. Die Gate-Elektrode 8 haftet dadurch gut an der Poly-Silizium-Schicht an bzw. ist fest mit dieser verbunden.

Die Gate-Elektrode 8 grenzt direkt an einen Aufnahme-
raum 9 an, der zur Aufnahme von in einer Nährlösung 15 befindlichen lebenden Zellen 14 ausgebildet ist.

Wie in Fig. 1 besonders gut erkennbar ist, weist die Gate-Elektrode 8 mehrere
5 seitlich nebeneinander angeordnete Elektrodenbereiche 10 auf, die parallel zu der
Erstreckungsebene des Halbleiterchips etwa rechtwinklig zu der in Fig. 1 durch den
Doppelpfeil 11 markierten Richtung, in der das Kanalgebiet 4 die Source 3a mit der
Drain 3b verbindet, voneinander beabstandet und elektrisch gegeneinander
10 isoliert sind. Die einzelnen Elektrodenbereiche 10 sind jeweils etwa rechteckförmig
ausgebildet und erstrecken sich in der Richtung 11, in der das Kanalgebiet 4 die
Source 3a mit der Drain 3b verbindet, unterbrechungsfrei über das Kanalgebiet 4.
In Fig. 2 ist erkennbar, dass die Elektrodenbereiche 10 jeweils mit ihrem einen Ende
den an das Kanalgebiet 4 angrenzenden Randbereich 7a der Source 3a und mit
ihrem gegenüberliegenden anderen Ende den an das Kanalgebiet 4 angrenzen-
15 den Randbereich 7b der Drain 3b überdecken.

Zueinander benachbarte Elektrodenbereiche 10 sind jeweils durch einen schma-
len Zwischenraum voneinander beabstandet, der in der Aufsicht auf den Halblei-
terchip jeweils etwa rechtwinklig zu den an das Kanalgebiet 4 angrenzenden
20 Rändern der Source 3a und der Drain 3b verläuft. Parallel zu diesen Rändern sind
die Elektrodenbereiche 10 in gerader Linie zueinander versetzt, so dass sich
insgesamt eine etwa rechteckige, aus mehreren in einer Reihe angeordneten
Elektrodenbereichen 10 bestehende, längliche Gate-Elektrode 8 ergibt, den
Abmessungen an die einer biologischen Zelle angepasst sind. In Fig. 2 ist erkenn-
bar, dass sich die Source 3a und die Drain 3b jeweils unterbrechungsfrei über
sämtliche Elektrodenbereiche 10 der Gate-Elektrode 8 erstrecken.

Auf der Source 3a und der Drain 3b ist mit Abstand zu dem Kanalgebiet 4 jeweils
eine elektrische Isolatorschicht 12a, 12b angeordnet, die als Dickoxidschicht
30 (Feldoxidschicht) ausgebildet ist und eine größere Dicke aufweist als die Isolier-
schicht 6. Die Elektrodenbereiche 10 und die Isolierschicht 6 grenzen seitlich jeweils
mit ihrem einen Ende an die auf der Source 3a befindliche Isolatorschicht 12a und
mit ihrem anderen Ende an die auf der Drain 3b befindliche Isolatorschicht 12b an.
Auf den Isolatorschichten 12a, 12b ist als Decklage eine Passivierungsschicht 13

angeordnet, die mit Abstand zu der Gate-Elektrode 8 endet, so dass diese zugänglich ist.

Fig. 3 zeigt eine Aufsicht auf die Vorrichtung in Gebrauchsstellung. Deutlich ist
 5 erkennbar, dass an der Oberfläche des Halbleiterchips eine biologische Zelle 14 immobilisiert ist, die in einer Nährlösung 15 (Fig. 4) angeordnet ist, die über eine in der Zeichnung nicht näher dargestellte Referenzelektrode auf einem elektrischen Referenzpotential liegt, beispielsweise dem an dem Source-Kontakt 5a anliegenden Potential. Die Zelle 14 ist derart relativ zu der Gate-Elektrode 8 positioniert, dass
 10 sie einige der Elektrodenbereiche 10 vollständig überdeckt. Dabei haftet die Zelle derart an diesen Elektrodenbereichen 10 und den diese umgrenzenden, elektrisch gegen die Elektrodenbereiche 10 isolierten Oberflächenbereichen des Halbleiterchips an, dass die Zelle 14 diese Elektrodenbereiche 10 gegen die Nährlösung 15 abdichtet. Die übrigen Elektrodenbereiche 10 haben zumindest bereichsweise
 15 Kontakt zu der Nährlösung 15 und liegen somit auf dem an der Nährlösung 15 anliegenden Referenzpotential. Da die Gate-Elektrode 8 in mehrere Elektrodenbereiche 10 unterteilt ist, wird vermieden, dass das von der Zelle 14 über die Zellmembran in die durch die Zelle 14 gegen die Nährlösung 15 abgedichteten Elektrodenbereiche 10 eingekoppelte Zellpotential auf das vergleichsweise
 20 niederohmige Referenzpotential gezogen werden. Die Vorrichtung ermöglicht deshalb auch dann, wenn die Gate-Elektrode 8 nur teilweise von der Zelle 14 überdeckt ist, eine genaue Messung von Zellpotentialänderungen.

In Fig. 4 sind die durch die Vorrichtung in dem von der Zelle 14 überdecken Bereich gebildeten elektrischen Kapazitäten schematisch in Form eines elektrischen Ersatzschaltbilds eingezeichnet. Deutlich ist erkennbar, dass die Kondensatorplatten des Ersatzkondensators C_{Fox} für die durch die Isolatorschichten 12a, 12b gebildeten elektrischen Kapazitäten und die Kondensatorplatten des Ersatzkondensators C_{Pass} für die durch den von der Zelle 14 überdecken Bereich der Passivierungsschicht 13
 30 gebildeten elektrischen Kapazitäten jeweils wesentlich weiter voneinander beabstandet sind als die Kondensatorplatten des Ersatzkondensators C_{ox} für die durch die Gate-Elektrode 8 gebildete elektrische Kapazität. Die Kapazitäten C_{Fox} und C_{Pass} sind daher wesentlich kleiner als die Gesamtkapazität der Gate-Elektrode 8. Da diese in mehrere, auf dem Halbleiterchip elektrisch gegeneinander isolierte Elektrodenbereiche unterteilt ist, ist auch die durch die Kapazität C_{ox} auf das Mess-
 35

signal einwirkende kapazitive Last nur relativ klein. Die Vorrichtung ermöglicht deshalb insgesamt eine hohe Messempfindlichkeit und eine breitbandige, weitgehend verzerrungsfreie Messsignalgewinnung.

- 5 In Fig. 4 ist außerdem ein ohmscher Ersatzwiderstand R_{Seal} erkennbar, der den Seal-Widerstand nachbildet, über den der Bereich der Zellmembrane, der innerhalb des Auflagebereichs der Zelle angeordnet und vom Rand des Auflagebereichs beabstandet ist, mit der elektrischen Kapazität verbunden ist, die zwischen dem außerhalb des Auflagebereichs der Zelle befindlichen Bereich der Passivierungsschicht 13 und der Halbleiterschicht 2 gebildet ist. Die Zelle 14 dichtet gegen die Oberfläche der Passivierungsschicht 13 ab, wenn sie an dieser angelagert ist. In
- 10 In Fig. 4 ist der Abstand zwischen der Zellmembrane und der Passivierungsschicht 13 aus Gründen der Übersichtlichkeit stark vergrößert dargestellt.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Durchführung von Messungen an Biokomponenten, insbesondere an lebenden Zellen, mit mindestens einem Feldeffekttransistor (1),
 5 der auf einem Substrat eine Source, eine Drain und ein diese miteinander verbindendes Kanalgebiet (4) aufweist, auf dem eine Gate-Elektrode (8) angeordnet ist, die durch eine dünne Isolierschicht (6) gegen das Kanalgebiet (4) elektrisch isoliert ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Gate-Elektrode (8) mindestens zwei seitlich nebeneinander angeordnete Elektrodenbereiche (10) aufweist, die quer zu der Richtung, in der das Kanalgebiet (4) die Source (3a) mit der Drain (3b) verbindet, voneinander beabstandet und elektrisch gegeneinander isoliert sind.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens
 15 drei, insbesondere mindestens fünf und bevorzugt mindestens sieben der Elektrodenbereiche (10) in einer Reihe nebeneinander angeordnet sind.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass an das Kanalgebiet (4) angrenzende Ränder der Drain (3a) und der Source (3b) etwa parallel zueinander verlaufen und dass einander zugewandte Elektrodenränder zueinander benachbarter Elektrodenbereiche (10) jeweils etwa
 20 rechtwinklig zu den an das Kanalgebiet (4) angrenzenden Rändern der Drain (3a) und/oder der Source (3b) verlaufen.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass auf der Drain (3a) und der Source (3b) jeweils eine vorzugsweise als Oxidschicht ausgebildete elektrische Isolatorschicht (12a, 12b) angeordnet ist, deren Dicke um einen Faktor von mindestens 10, gegebenenfalls 30 und bevorzugt 50 größer ist als die Dicke der Isolierschicht (6), und dass die Elektrodenbereiche (10) und gegebenenfalls die Isolierschicht (6) seitlich jeweils
 30 direkt an den dem Kanalbereich (4) zugewandten Rand der Isolatorschicht (12a, 12b) angrenzen.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Fläche, welche die einzelnen Elektrodenbereiche (10) jeweils auf
 35

dem Kanalgebiet (4) überdecken, kleiner oder gleich der Fläche ist, die ein Fokalkontakt einer auf der Gate-Elektrode immobilisierbaren biologischen Zelle (14) abdeckt und vorzugsweise zwischen $0,5 \mu\text{m}^2$ und $5 \mu\text{m}^2$ beträgt.

5 6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Isolierschicht (6) als Siliziumoxid-Schicht, insbesondere als Siliziumdioxid-Schicht, und die Gate-Elektrode (8) als Edelmetall-Schicht, insbesondere als Palladium-Schicht, ausgebildet sind, dass zwischen der Isolierschicht (6) und der Gate-Elektrode (8) eine Poly-Silizium-Schicht (8) angeordnet ist, die in
10 den zwischen zueinander benachbarten Elektrodenbereichen (10) befindlichen Zwischenräumen jeweils unterbrochen ist, und dass zwischen der Poly-Silizium-Schicht (8) und der Edelmetall-Schicht eine diese miteinander verbindende Edelmetall-Silizid-Schicht angeordnet ist.

15 7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Gate-Elektrode direkt an eine Messkammer oder einen Trog zur Aufnahme der Biokomponente(n) und gegebenenfalls einer diese enthaltende(n) Nährlösung angrenzt.

20 8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die einzelnen Elektrodenbereiche (10) jeweils über eine Leiterbahn mit einem elektrischen Kontaktelement verbunden ist, das zum Kontaktieren der Biokomponente in einem von der Gate-Elektrode (8) beabstandeten Anlagebereich für die Biokomponente angeordnet ist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehrere der Feldeffekttransistoren (1) aufweist, und dass diese Feldeffekttransistoren (1) auf einem gemeinsamen Halbleitersubstrat vorzugsweise matrixförmig nebeneinander angeordnet sind.

30 10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Elektrodenbereich (10) Gate-Elektrode (8) und/oder eine zusätzlich zu den Elektrodenbereichen vorhandene und zu diesen benachbarte Stimulationselektrode mit einer elektrischen Stimulationseinrichtung für die Biokomponente verbunden ist.
35

11. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur extrazellulären Messung eines Signals an einer biologischen Zelle, insbesondere einer Zellpotentialänderung.

Zusammenfassung

Eine Vorrichtung zur Durchführung von Messungen an lebenden Zellen oder dergleichen Blokkomponenten weist einen Feldeffekttransistor (1) auf, der auf einem Substrat eine Source, eine Drain und ein diese miteinander verbindendes Kanalgebiet (4) aufweist, auf dem eine Gate-Elektrode (8) angeordnet ist. Die Gate-Elektrode (8) weist mindestens zwei seitlich nebeneinander angeordnete Elektrodenbereiche (10) auf, die quer zu der Richtung, in der das Kanalgebiet (4) die Source (3a) mit der Drain (3b) verbindet, voneinander beabstandet und elektrisch gegeneinander isoliert sind. (Fig. 1)

15



Dr.-Ing. Andreas Huwer
Vertreter-Nr. 311 073

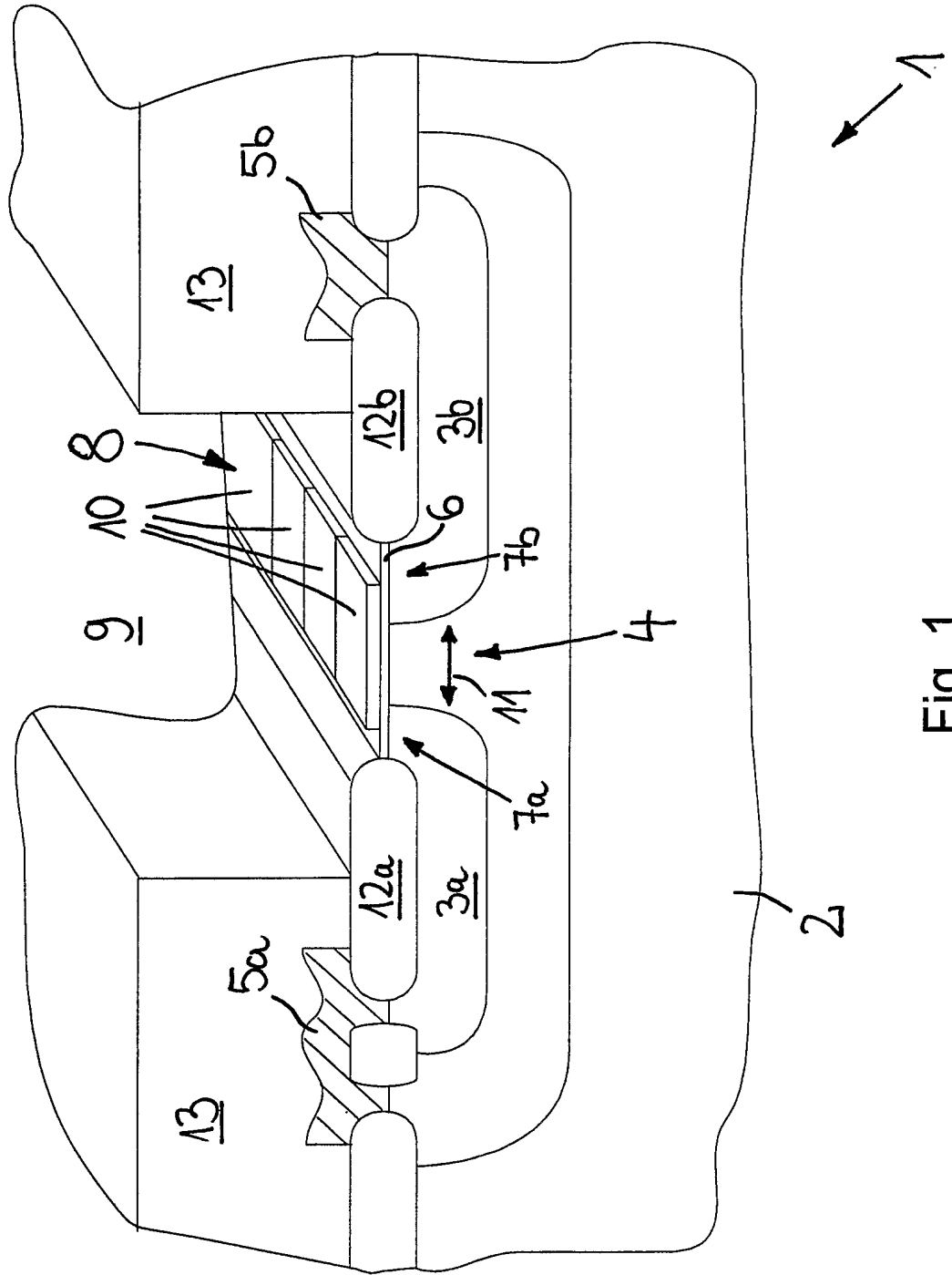


Fig. 1

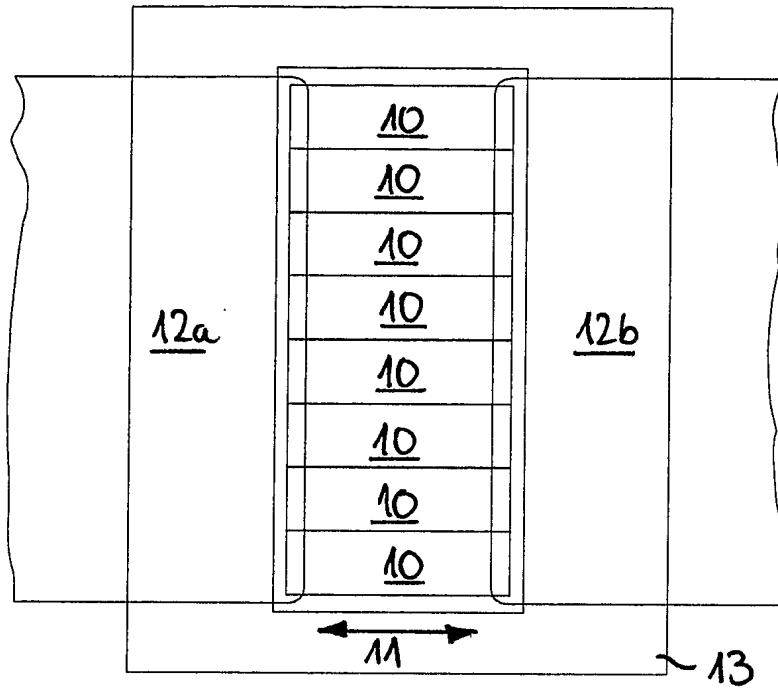


Fig. 2

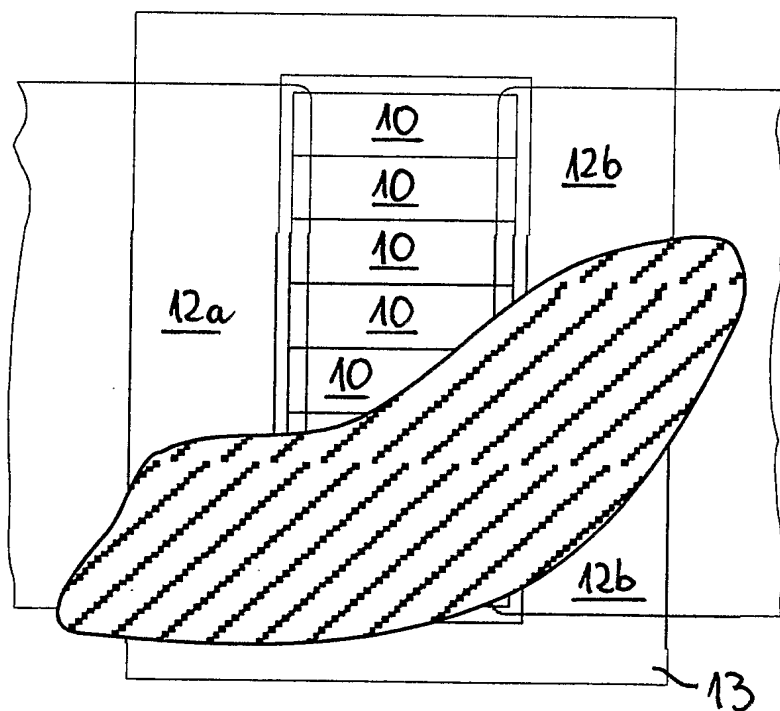


Fig. 3

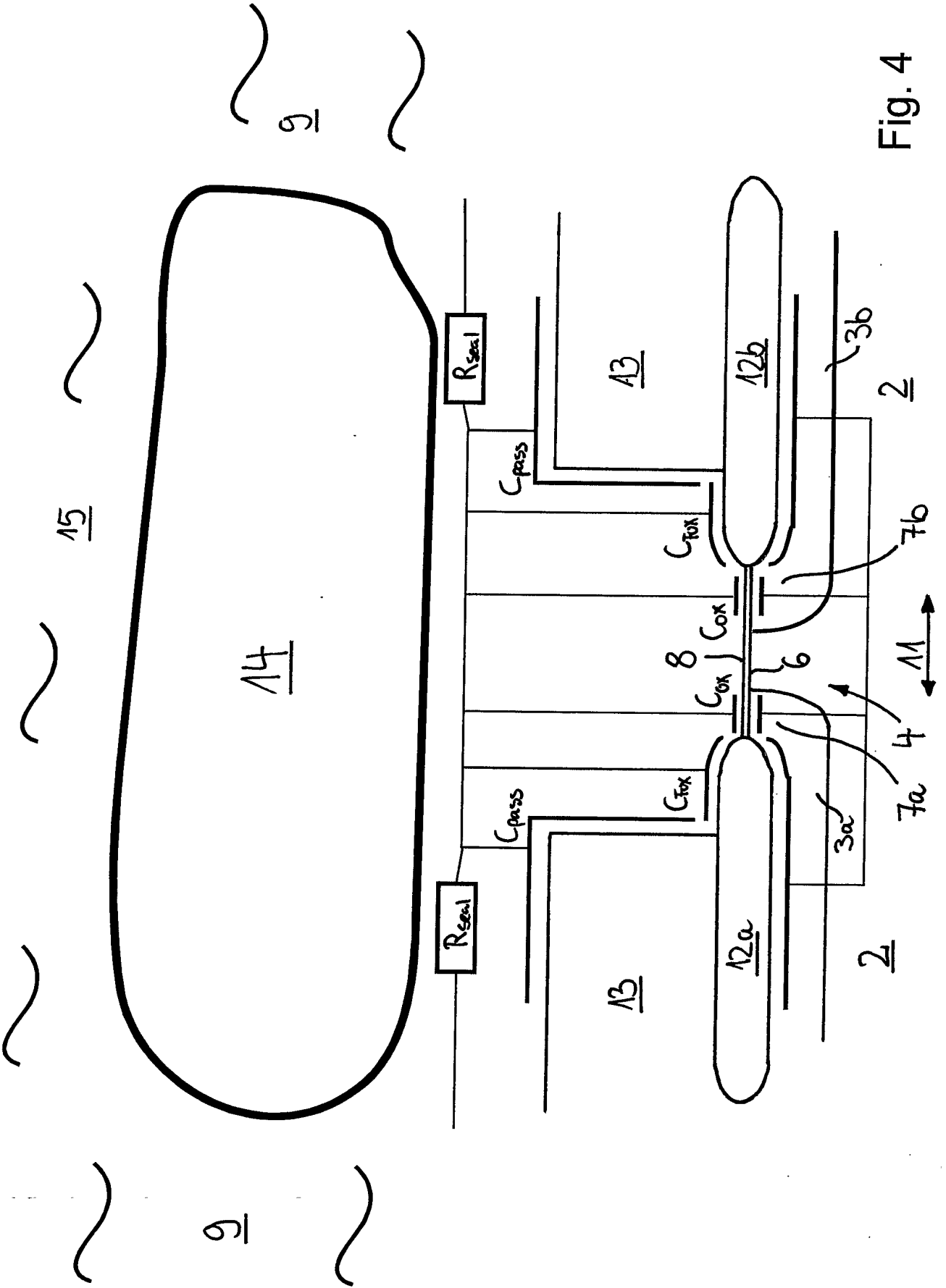


Fig. 4